ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

Année 1950 N° 26

Contribution à l'étude du traitement de la Myoglobinurie Paroxystique par les antihistaminiques de synthèse

THÈSE

Pour le Doctorat Vétérinaire

(DIPLÔME D'ÉTAT)

présentée et soutenue publiquement en Juin 1950

DEVANT LA

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE TOULOUSE

PAR

Roger GUILLOU

Né le 11 novembre 1924, à Landivisiau (Finistère)

JURY. *Président*.. M. ROQUES, Professeur à la Faculté de Médecine.
Assesseurs M. DARRASPEN, Professeur à l'Ecole Vétérinaire.
M. LASSERRE, Professeur à l'Ecole Vétérinaire.

TOULOUSE
IMPRIMERIE TOULOUSAINE
(R. LION)
2, RUE ROMIGUIÈRES, 2
1950

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

Année 1950 N° 26

Contribution à l'étude du traitement de la Myoglobinurie Paroxystique par les antihistaminiques de synthèse

THÈSE

Pour le Doctorat Vétérinaire

(DIPLÔME D'ÉTAT)

présentée et soutenue publiquement en Juin 1950

DEVANT LA

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE TOULOUSE

PAR

Roger GUILLOU

Né le 11 novembre 1924, à Landivisiau (Finistère)

JURY. *Président*.. M ROQUES, Professeur à la Faculté de Médecine.

Assesseurs M. DARRASPEN, Professeur à l'Ecole Vétérinaire.

M. LASSERRE, Professeur à l'Ecole Vétérinaire.

TOULOUSE

IMPRIMERIE TOULOUSAINE

(R. LION)

2, RUE ROMIGUIÈRES, 2

1950

MINISTERE DE L'AGRICULTURE

ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

PERSONNEL ENSEIGNANT

	MM.
Directeurs honoraires	MARTIN.
Professeur honoraire	LECLAINCHE.
Directeur	PONS.

PROFESSEURS

	MM.
I. — Chimie et Pharmacie	GODFRAIN.
II. — Anatomie	FLORENTIN.
III. — Physiologie	BRUNAUD.
IV. — Anatomie pathologique. — Inspection des viandes	LOMBARD.
V. — Parasitologie	BRIZARD.
VI. — Médecine	DARRASPEN.
VII. — Chirurgie	LASSERRE.
VIII. — Pathologie du bétail	BERTHELON.
IX. — Maladies microbiennes	SAURAT.
X. — Zootechnie	PONS.

AGREGES

Anatomie	BENOIT.
Médecine	FLORIO.
Chirurgie	PUJET.
Zootechnie	LADRAT.

CHEFS DE TRAVAUX

Pathologie du bétail	TOURNUT.
Maladies microbiennes	LAUTIE.

ASSISTANTS

Physiologie	LABOUCHE

COURS COMPLEMENTAIRES

Pisciculture et maladies des poissons	SECONDAT.

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsables des opinions émises par les candidats. **(Délibérations de la Faculté en date du 10 mai 1891 et du Conseil de l'Ecole en date du 13 juin 1924)**

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MES PARENTS

Bien faible témoignage de mon amour filial et de ma grande reconnaissance pour tous les sacrifices qu'ils se sont imposés, afin de me permettre de poursuivre mes études.

A MA SŒUR

A MON FRÈRE

AUX MIENS

A TOUS MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur ROQUES

Professeur de la Faculté de Médecine de Toulouse

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse.

Hommages respectueux.

A Monsieur le Professeur DARRASPEN

Qui a bien voulu nous aider de ses conseils, dans l'élaboration de cette thèse.
Hommage de notre profonde gratitude.

A Monsieur le Professeur LASSERRE

Qui nous a toujours prodigué une grande bienveillance. Nous le prions de croire à notre profond et respectueux attachement.

A TOUS MES MAITRES

de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

A Monsieur PINVIDIC

Docteur Vétérinaire

Sénateur-Maire de Landivisiau (Finistère)

Président du Conseil Général du Finistère

Qui a guidé nos premiers pas en clientèle.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre vive reconnaissance et de notre profond respect.

INTRODUCTION

Depuis sa découverte, en 1909, dans l'ergot de seigle, à la fois par Barger et Dale, et par Kutscher, l'histamine a fait l'objet de nombreux travaux.

Ses rôles physiologique et pathologique ont été depuis cette date longuement étudiés, mais malgré près d'un demi-siècle de recherches, multiples sont encore les inconnues que nous réserve ce dérivé de l'imidazol.

Depuis une dizaine d'années, le rôle important que semble jouer l'histamine, directement ou indirectement, dans nombre de maladies à l'origine desquelles est invoqué le choc anaphylactique, n'est plus mis en doute par personne, tant en médecine humaine qu'en médecine vétérinaire.

Toutes ces maladies, parmi lesquelles les plus importantes — en médecine vétérinaire — sont la fourbure aigüe, l'anasarque, l'accès de pousse, l'urticaire, ont ceci de commun, qu'elles sont toutes des intoxications du type congestif.

Il nous a semblé intéressant d'essayer les corps synthétiques à pouvoir antihistaminique dans le traitement d'une autre maladie du cheval, également une intoxication du type congestif, à savoir la myoglobinurie paroxystique.

Nous dirons tout d'abord quelques mots de la myoglobinurie, en essayant de dégager le rôle de l'histamine ; nous exposerons ensuite les propriétés thérapeutiques des antihistaminiques ; enfin, après avoir résumé nos observations, nous tenterons d'en tirer des conclusions.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548911_0097

I. — MYOGLOBINURIE ET HISTAMINE

A) Etude clinique de la Myoglobinurie

Ce qui frappe quand on étudie la symptomatologie de cette affection, c'est la diversité de ses manifestations ; cependant pour être protéiforme, elle n'en a pas moins des attributs significatifs.

C'est tout d'abord la soudaineté de son apparition. Brusquement, alors que rien ne la laissait prévoir, la crise éclate. On constate une sudation insolite, parfois très abondante, localisée à certaines régions ou généralisée ; il y a des frissons, des tremblements ; la respiration est accélérée, plaintive parfois, un peu dyspnéique ; la physionomie anxieuse, les naseaux dilatés, l'œil brillant ; on peut observer des signes de douleurs abdominales, de légères "coliques" qui se terminent dès l'arrêt de l'animal par un abondant flux diarrhétique.

En même temps ou presque aussitôt apparaissent les troubles de la motilité. Ces troubles varient dans leur forme, leur localisation, leur intensité. Ce sera parfois une raideur généralisée ou localisée au tronc, au train postérieur ; le plus souvent se produit une paraplégie, plus ou moins complète, atteignant soit le train antérieur, soit l'un ou l'autre des postérieurs, parfois les deux ; quand elle est complète, la chute est inévitable et le cheval se livre alors à de violents efforts pour se relever, mais il ne réussit pas, le train postérieur reste impuissant.

Dans la majorité des cas, on constate en même temps des myosites, dénoncées par des tuméfactions circonscrites ou diffuses. On les rencontre en toute région, toutefois le plus habituellement aux masses musculaires de la croupe et des reins. A leur niveau, les muscles sont durs, tendus, douloureux et œdématiés, la peau est chaude, sensible et adhérente.

Un autre symptôme révélateur de la myoglobinurie est la mélanurie, plus ou moins accentuée suivant l'intensité du processus lui-même. A peine rougeâtre chez quelques malades, malaga ou noir d'encre chez la plupart, l'urine peut présenter toute une série de teintes intermédiaires. Ordinairement dès que l'animal est arrêté, il urine abondamment. Si au contraire, il continue à marcher jusqu'au moment de sa chute, la miction est retardée ou ne se produit pas. Cette suppression de la fonction rénale peut entraîner des symptômes urémiques et la mort survient à brève échéance.

Pendant que se succèdent les symptômes principaux — locomoteurs et urinaires — on peut en noter d'autres, inconstants. La soif est vive, l'appétit est ordinairement conservé, les troubles circulatoires sont d'abord peu prononcés, mais bientôt apparaît une accélération croissante du jeu du cœur; le pouls, primitivement plein et fort, devient filiforme. Les muqueuses sont injectées, cyanosées. Toujours notablement accélérée, la respiration devient vite précipitée, haletante, dyspnéique dans les cas graves; chez certains malades, on peut compter de 60 à 80 respirations par minute.

La myoglobinurie a une durée de quelques heures à quelques jours suivant les formes observées. Dans tous les cas, l'amélioration apparaît brusquement sans qu'on puisse en soupçonner ni les raisons ni le moment, et elle aboutit rapidement à la guérison complète, sauf le cas où la paralysie du fémoral persiste.

En résumé, ce qui caractérise cette maladie, c'est l'apparition d'emblée de troubles généraux alarmants (essoufflement, sueurs, congestion des muqueuses), auxquels succèdent les troubles musculaires et locomoteurs graves, ainsi que l'émission d'une urine brune.

B) Etiologie

On a beaucoup cherché, et l'on cherche encore, quelles peuvent bien être les causes de la myoglobinurie. S'il est

généralement admis que ce sont des troubles internes qui sont à l'origine de la maladie, il n'est pas moins vrai que les causes externes paraissent jouer un rôle prédisposant.

1. *Causes prédisposantes*

a) Nature des animaux et alimentation : ce sont surtout les animaux gras, fortement nourris avec de l'avoine qui paient le plus lourd tribut à la maladie. Cependant il n'est pas rare de constater la maladie sur des chevaux en moyen état d'entretien ou même maigres, mais en voie d'engraissement et recevant une alimentation riche en fourrages verts et en céréales, c'est-à-dire riche en protéines.

b) Repos : ce sont les animaux adultes laissés un ou plusieurs jours au repos et remis brusquement au travail qui sont surtout atteints.

c) Saisons et température : l'affection sévit surtout pendant la saison d'hiver, dans les mois de Novembre à Avril, c'est-à-dire à l'époque des changements brusques de température. Cependant il n'est pas rare de la constater également au printemps, pendant les journées chaudes et orageuses.

d) Etat de prédisposition propre au cheval : l'expérience clinique prouve qu'alors même que toutes les causes prédisposantes se trouvent réunies, elles ne permettent point toujours le déclanchement de la maladie. Tous les praticiens savent que des animaux pléthoriques, abondamment nourris, au repos complet à l'écurie, peuvent être remis brusquement au travail, même intense, sans jamais présenter le moindre trouble morbide. Par contre, on rencontre d'autres sujets soumis pendant le repos aux règles générales de la diététique qui présentent, dès leur remise au travail, une crise myoglobinurique.

On en vient naturellement à penser qu'on se trouve en présence de sujets réagissant de façon spéciale à des agents bien tolérés par d'autres sujets, comme s'ils étaient sensibilisés, allergiques.

Quel est la cause de cet état de prédisposition, lequel n'est point toujours en rapport avec la pléthore ? C'est ce que nous allons maintenant essayer de découvrir.

2. *Myoglobinurie et anaphylaxie*

Priouzeau signalait déjà, en 1942, la "crise urticarienne et la crise myoglobinurique offrent entre elles des analogies fort intéressantes : apparition brusque dans les deux cas, signes généraux identiques au début (sueurs, essoufflements, coliques légères), évolutions de tuméfactions musculaires dans un cas, et de tuméfactions cutanées dans l'autre cas ; disparition souvent rapide des troubles généraux et locaux ; aggravation parfois très nette de ces mêmes troubles dans d'autres circonstances".

Plus loin ce même auteur, parlant des troubles généraux de la myoglobinurie, souligne : "ces troubles sont comparables à ceux observés dans les phénomènes de choc ou d'anaphylaxie alimentaire".

On admet aujourd'hui que l'urticaire est un phénomène de choc. Au cours de la digestion, les polypeptides et les peptones insuffisamment désintégrés par un foie déficient passent dans l'organisme où ils agissent comme une injection sensibilisante. Chaque fois que les protéines pénètrent de nouveau dans l'organisme, elles font office d'injection déchaînante.

Il semble donc que, dans l'étio-pathogénie de la myoglobinurie aussi bien que dans celle de l'urticaire, il faille accorder une large part à la notion d'allergie ou d'état anaphylactoïde.

Or il est établi, à la suite de nombreux travaux, que les manifestations de l'anaphylaxie expérimentale sont, pour la plupart, déterminées par une décharge d'histamine dans le milieu intérieur (Dale et Laidlaw, 1910), Manwaring, 1910-1925), Ungar et Parrot, 1936).

3. *Histamine et choc histaminique*

a) Origine de l'histamine :

Dérivée d'un acide aminé, l'histidine, l'histamine peut avoir une origine exogène ou endogène.

L'apport externe est possible. Tantôt elle est apportée, toute formée, par des aliments "histaminophores", tels que viandes faisandées, pâtés, œufs. D'autres fois elle apparaît dans des conditions pathologiques spéciales : l'histidine provenant de la digestion des molécules protidiques, peut être décarboxylé dans l'intestin sous l'influence d'agents microbiens, tels que le B. aminophibus, le B. putrificus, le paratyphique A et certaines espèces de B. coli. En fait, ces conditions sont rarement réalisées et l'apport par cette voie est faible à l'état normal (Perrault).

L'origine endogène n'est pas négligeable. L'histamine en effet se forme d'une manière continue dans tous les tissus ; le muscle qui travaille, le foie, le cœur et surtout le rein en libèrent.

Malgré ces nombreuses sources, l'histamine ne s'accumule pas dans l'organisme, car elle subit une destruction par désamination oxydative, grâce à une enzyme, l'histaminase de Best, dans le poumon, le foie, le rein et aussi le sang et l'intestin.

b) Choc histaminique :

On appelle choc histaminique "l'ensemble des symptômes déterminés, chez les vertébrés à sang chaud, par l'introduction par voie parentérale d'une faible quantité d'histamine". (Florio).

L'étude du choc histaminique chez le cheval a été magistralement mise en évidence par Barone, en 1945, au cours d'une expérimentation remarquable.

Chez cet animal, le choc se déclanche quinze secondes après l'injection en intraveineuse d'une quantité d'histamine de l'ordre de 1 milligramme pour 100 kilogrammes de poids vif. Le cheval atteint présente une angoisse respiratoire impressionnante; les naseaux sont fortement dilatés; une agitation désordonnée s'empare du sujet; on entend de fortes plaintes à chaque respiration; presque immédiatement survient une abondante défécation et la vessie se vide. Les muqueuses sont cyanosées, l'hyperhydrose manifeste : "l'animal fume littéralement". La respiration s'accélère et passe, après une courte période d'apnée, du simple au double, en même temps que son amplitude s'accroît. Presque toujours un soubresaut inspiratoire et un expiratoire apparaissent.

L'allure générale de la courbe circulatoire, obtenue en enregistrant la pression artérielle, fournit les renseignements les plus intéressants. Pendant les quinze à vingt premières secondes, la courbe reste inchangée. Brusquement se déclanche une hypotension première nette, mais passagère, puisqu'elle ne dure que dix secondes à peine. Après sa disparition, une trachycardie se manifestera et persistera pendant toute la durée de la crise. L'amplitude des battements cardiaques croît aussi, si bien que la tension remonte et confine à l'hypertension. Cette ascension n'est que temporaire, car l'amplitude cardiaque diminue et, à partir de la seconde minute, la pression artérielle baisse régulièrement : c'est l'hypotension seconde qui, à la cinquième minute, atteint sa valeur minima (4 à 10 cm. de mercure); avec elle s'installe une arythmie respiratoire.

Le retour à la normale s'amorce entre la dixième et la quinzième minute et la courbe redevient ce qu'elle était trois quarts d'heure ou une heure plus tôt.

A côté du choc, rappelons que l'histamine a pour propriétés pharmacodynamiques majeures :

Son action sur les fibres lisses : elle stimule tous les organes à muscles lisses. Elle agit surtout sur l'intestin, l'utérus, les bronchioles, les artérioles et les veines.

Son action sur l'appareil vasculaire : elle agit surtout sur les capillaires, qui se dilatent intensément et leur perméabilité s'accroît.

Son action sur les secrétions : sous son influence toutes les secrétions sont accrues, et en particulier la secrétion gastrique.

Son action sur le cœur, sur la formule sanguine (leucopénie, hypocoagulation), *sur les métabolismes* (hyperglycémie, alcalose, hypercholestérolémie...), est également connue.

Enfin son action sur la peau : la "triple réaction de Lewis", incertaine chez le chien, elle est plus nette quoique médiocre encore chez le cheval (Gallaire).

4. *Déductions*

Au terme de ce rapide exposé sur l'histamine et la myoglobinurie, essayons d'en déduire quelques conclusions.

Un fait frappant c'est l'analogie symptômatique qui existe entre la crise myoglobinurique et le choc histaminique, ainsi d'ailleurs que la crise d'urticaire : apparition brusque, signes généraux identiques, disparition rapide.

Si donc l'histamine est la cause des symptômes de ces trois affections, il est logique de supposer que l'hyperhistaminémie doit être décelée au cours de leur évolution. Si des dosages ont mis en évidence l'augmentation de l'histamine dans l'urticaire (Gaté et Pellerat et Fiessinger), il n'est pas à notre connaissance qu'une telle étude ait été faite à propos de la myoglobinurie.

Par contre l'étude des modifications humorales nous montre, dans l'hémoglobinurie, une hypocoagulation, une sédimentation ralentie, une hyperazotémie, une hyperglycémie

(4 grammes de glucose par litre), une hyperguadinémie, une augmentation du taux de l'acide lactique. Or nous avons vu que l'histamine provoque, entre autres manifestations, une hypocoagulation et une hyperglycémie.

Ces faits et les analogies entre le choc histaminique et la crise myoglobinurique viennent à l'appui de l'hypothèse que l'histamine pourrait jouer un rôle dans la pathogénie de cette affection.

Une autre preuve du rôle éventuel de l'histamine dans la myoglobinurie nous sera donnée par le comportement des antihistaminiques dans le traitement de cette affection car, ainsi que l'écrit Parrot : " ce qui fait le véritable intérêt de l'antihistaminique, c'est peut-être sa valeur expérimentale : là où il agira, le clinicien, le physiologiste pourront affirmer que l'histamine est en cause".

Voyons donc maintenant les propriétés des antihistaminiques et leurs effets dans le traitement de la myoglobinurie.

II. — LES ANTIHISTAMINIQUES DE SYNTHÈSE

On désigne sous ce nom un ensemble de substances obtenues par synthèse, qui s'opposent à l'action de l'histamine sur les organes lisses et empêchent chez le chien le choc anaphylactique et le choc peptonique (Godfrain).

Il y a longtemps que physiologues et pharmacologues avaient pressenti l'intérêt des substances s'opposant à l'action de l'histamine, puisqu'il était reconnu que de nombreux syndrômes physio-pathologiques avaient une origine histaminique.

Des recherches furent entreprises en vue de l'élaboration de produits pharmaceutiques ayant un antagonisme spécial vis à vis de l'histamine.

Les premiers antihistaminiques de synthèse furent mis en évidence en 1937 par Ungar, Bovet et Melle Staub ; mais les produits découverts, à savoir le 933 F, le 929 F et le 1571 F étaient peu actifs et donc peu utilisables en thérapeutique.

En 1942, Halpern, dans les laboratoires de la Société Rhône-Poulenc, étudia des corps peu toxiques et doués d'une grande activité antihistaminique ; parmi ceux-ci, le 2339 RP ou Antergan fut retenu pour l'usage thérapeutique.

Dans les mêmes laboratoires, Bovet et ses collaborateurs découvrirent un nouveau corps, dérivé de l'Antergan, le 2786 RP ou Néo-Antergan, qui présentait l'avantage d'être plus actif et mieux toléré par l'organisme.

Plus récemment Halpern a enrichi la thérapeutique de deux nouveaux antihistaminiques : le 3015 RP et surtout le 3277 RP ou Phénergan.

Nous n'étudierons que les deux derniers-nés des antihistaminiques français, les seuls d'ailleurs que nous ayons expérimentés : le Néo-Antergan et le Phénergan.

A) Constitution chimique

Le Néo-Antergan ou 2786 RP est le chlorhydrate de N-diméthyl-amino-éthyl-N-para-méthoxy-benzyl-α-amino-pyridine. Ce corps se présente sous l'aspect d'une poudre cristalline, de couleur blanche, de saveur amère, très soluble dans l'eau ; sa solution aqueuse à 1/10 à un pH voisin de 6.

Le Phénergan ou 3277 RP est un corps dérivé de la phénothiazine ; c'est le chlorhydrate de (diméthyl-amino-2-méthyl-1-éthyl) -N-dibenzo-parathiazine. Il se présente sous l'aspect d'une poudre cristalline, de couleur blanche, d'odeur presque nulle. Il est très soluble dans l'eau et dans l'alcool absolu bouillant, soluble à froid dans le chloroforme, insoluble dans l'éther.

B) Propriétés pharmacodynamiques

Nous ne rappellerons, brièvement, que les caractéristiques des antihistaminiques, magistralement mises en lumière par Halpern, permettant d'évaluer leur pouvoir antihistaminique et leur activité antianaphylactique.

1. *Action antihistaminique*

Travaillant sur des animaux diversement sensibles à l'histamine, Halpern put démontrer, puis mesurer l'action antagoniste vis-à-vis de l'amine toxique.

a) Activité antitoxique. Les différentes espèces sont sensibles à l'histamine d'une façon très variable ; la sensibilité, très grande chez le cobaye, est moyenne pour le lapin et le chien, très faible pour la souris, les doses mortelles par voie intra-veineuse étant respectivement de 0, 5 mgr., 2 et 20 mgr., et 4 gr. par kilog. de poids vif.

Les pharmacologues ont remarqué, au cours de leurs études, que les antihistaminiques protégeaient d'autant mieux une espèce animale que celle-ci se montrait plus sensible à l'histamine.

Ainsi le 2786 RP protège le cobaye contre 80 doses mortelles, le lapin contre 10 à 12, le chien contre 2 à 3, la souris contre 0.

Quant au 3277 RP, il protège le cobaye contre 1200 à 1500 doses mortelles; chez le lapin et le chien nous ne connaissons pas l'effet protecteur du Phénergan; par contre, chez la souris, il demeure aussi inefficace que les autres antihistaminiques.

b) Action sur l'asthme expérimental. L'inhalation d'un aérosol d'histamine provoque chez le cobaye une crise de dyspnée asthmatiforme sévère qui entraîne rapidement la mort, en effet l'animal meurt en deux minutes et demie lorsque la quantité d'histamine atteint 10 γ par litre d'air.

On admet qu'un animal est considéré comme protégé, si, ayant reçu un quart d'heure avant l'essai une certaine quantité du corps étudié, il peut supporter 10 minutes d'exposition à l'atmosphère histaminique sans troubles dyspnéiques graves.

Pour réaliser cette protection, il faut par kilog. de poids vif : 1 mgr. de 3277 RP et 0,1 mgr. de 2786 RP.

Cette épreuve permet également d'apprécier la durée d'action de l'antihistaminique étudié. Ainsi, tandis que le 2786 RP protège les animaux pendant 3 à 4 heures, le 3277 RP porte cette durée de 8 à 10 heures.

c) Action sur le spasme intestinal. La contraction soutenue de l'intestin isolé du cobaye, telle qu'on la réalise par l'immersion de cet organe dans une solution diluée d'histamine, se relâche rapidement et complètement par l'adjonction d'antihistaminique.

Sur ce test, l'action du 2786 RP et celle du 3277 RP sont sensiblement identiques.

La valeur de ce test est certainement inférieure à celle des tests précédents, car on peut observer d'un intestin à un autre, de notables différences de sensibilité vis-à-vis de l'histamine ou de l'antihistaminique (Pellerat).

Quoiqu'il en soit, ce test est rigoureusement spécifique et permet de reconnaître la nature d'un toxique contracturant indéterminé ; les antihistaminiques, en effet, sont sans action sur le spasme acéthylcholinique.

d) Action sur les effets vasculaires. Cette action est moins sensible que les précédentes. Halpern, avec l'Antergan, a montré que l'hypotension du chien pouvait être en partie prévenue et que, dans certains cas de collapsus déclarés, on pouvait noter un effet curatif.

D. Bovet, avec le 2786 RP, note des effets semblables « avec une nette particularité » ; cependant il ajoute : « pour intéressant et significatif que soit cet antagonisme, il est limité ; il ne croît pas au-dessus d'une certaine limite lorsqu'on augmente les doses d'antihistaminique ».

Halpern, avec le 3277 RP a pu neutraliser les effets vasculaires de l'histamine chez le lapin éveillé et uréthanisé.

Il est donc certain que l'action vasculaire de l'histamine peut être inhibée par les antihistaminiques, mais cette action est limitée.

2. *Action antianaphylactique*

En s'opposant aux effets de l'histamine et en raison de leur action étroitement spécifique, on peut en inférer que tout syndrôme qui cède à l'action des antihistaminiques est sous la dépendance plus ou moins directe des effets de l'histamine.

Or chez le cobaye, animal de choix en vue de l'étude de l'anaphylaxie expérimentale, l'action protectrice des antihistaminiques a pu être mise en évidence aussi bien "in vivo"

qu' "in vitro", apportant la preuve du rôle joué par l'histamine dans la production du syndrôme anaphylactique et suggérant ainsi l'insuffisance de la théorie acéthylcholénique soutenue par Dianélopolu.

"In vivo", il est possible de protéger l'animal contre les manifestations du choc anaphylactique par l'administration d'un antihistaminique 20 minutes environ avant l'injection déchaînante. Celle-ci. régulièrement fatale, chez le cobaye témoin, n'entraîne chez l'animal préalablement traité que des manifestations discrètes, et le choc, lorsqu'il se produit, ne se traduit chez lui, que par un léger prurit ou une dyspnée sans importance.

Halpern, désirant éliminer toute erreur dûe à l'appréciation d'un choc trop bénin, adopta comme critère un choc anaphylactique d'une extrême gravité entraînant inévitablement la mort à brève échéance. Ce résultat fut obtenu avec des cobayes sensibilisés par une double injection intrapéritonéale de 0,5 cc. de sérum de cheval à 3 jours d'intervalle. La réinjection après 15 à 20 jours dans la jugulaire, de 0,1 cc. de ce sérum, déclanchait un choc anaphylactique mortel en 3 à 6 minutes dans 100 % des cas. Grâce à ce test particulièrement sévère, il put déterminer le degré d'activité des nouveaux antihistaminiques, en précisant quelle dose minimun il fallait injecter préventivement par voie hypodermique pour protéger l'animal contre ce choc mortel.

Voici les résultats obtenus par Halpern. Il faut par kilog. de poids vif : 10 mgr. de 2786 RP pour supprimer toute réaction anaphylactique ; avec le 3277 RP, il suffit de 0,5 mgr.;

1 mgr. de 2786 RP permet la survie, mais n'empêche pas un léger choc dans 33 % des cas ; le même résultat est obtenu avec une injection de 0,25 mgr. de 3277 RP;

avec 0,25 mgr. de 2786 RP, la protection disparaît complètement, alors que 0,1 mgr. de 3277 RP permet encore la survie de 80 % des animaux à un choc d'activité moyenne.

Il ressort de ces expériences que l'activité antianaphylactique du 3277 RP est environ 5 à 10 fois supérieure à celle du Néo-Antergan.

"In vitro", cette activité antianaphylactique a pu être prouvée par le phénomène de Schultz-Dale : ces auteurs ont en effet démontré que les organes lisses en survie, d'un animal sensibilisé, réagissent d'une manière violente à l'addition d'un antigène. Or les fragments d'intestin de cobayes, sensibilisés trois semaines auparavant par le sérum de cheval, ne répondent plus par un spasme à l'addition de l'antigène lorsque, dans le liquide où baigne le fragment de l'organe, on ajoute une faible dilution d'antihistaminique : 1 p. 10.000.000 pour le Phénergan.

Autre modalité de la même expérience : l'injection hypodermique préalable, au cobaye insensibilisé, une demi-heure avant le prélèvement de l'intestin, de 0,5 mgr. par kilog. de poids vif de 3277 RP, annule la sensibilité spécifique de l'organe.

3. *Effets pharmacodynamiques accessoires*

a) Toxicité. La toxicité générale des antihistaminiques est relativement faible. C'est ainsi que la dose 50 % léthale chez la souris est de 0,200 gr. par kilog. pour le 3277 RP et de 0,150 gr. par kilog. pour le 2786 RP.

b) Pouvoir anesthésique local. Ce pouvoir est remarquable sauf pour le Néo-Antergan, chez lequel il est presque nul.

Rapporté à celui de la cocaïne, il s'établit de la manière suivante :

Cocaïne	1
Antergan	1
Néo-Antergan	très faible
Phénergan	3

Aussi est-il logique d'attribuer certaines actions locales des antihistaminiques (prurit, eczéma), non pas tant à leur vertu antihistaminique spécifique qu'à leur propriété anesthésique.

c) Action hypnotique. Fréquemment observée chez l'homme avec le Néo-Antergan et surtout avec le Phénergan, l'action hypnotique n'a pas été souvent observée chez nos animaux; cependant Florio relate avoir constaté à la suite de l'administration per os de Néo-Antergan "de la somnolence et des phénomènes vertigineux". Nous-même, à la suite d'une injection intraveineuse de 0 gr. 50 de Phénergan à un cheval de format moyen, avons constaté de la somnolence (obs. VII).

d) Action sur la perméabilité capillaire. Chez le lapin normal, la perméabilité des capillaires de la barrière hémato-oculaire a été étudié à l'aide de la fluorescéine. L'histamine à la dose de 0,5 mgr. par kilog. augmente nettement la concentration de la fluorescéine dans l'humeur aqueuse, traduisant ainsi l'augmentation de la perméabilité capillaire. Le 3.277 RP administré par voie hypodermique à la dose de 20 mg. kg., trente minutes avant l'injection de fluorescéine-histamine annule les effets de l'histamine.

Mieux, l'administration du 3277 est capable d'éviter l'éclosion d'un œdème hémorragique alvéolo-bronchique déclanchée chez le cobaye et le lapin par l'adrénaline. L'asphyxie rapidement mortelle, entraînée par l'œdème est supprimée. Le mécanisme de cette action protectrice procéderait d'une élévation du seuil de la perméabilité des capillaires pulmonaires par l'antihistaminique. Au reste, Halpern et Cruchaud ont étudié le comportement du Phénergan sur l'œdème pulmonaire aigü du lapin soumis à des injections intraveineuses de certains gaz de combat (chlore, phosgène...), l'antihistaminique sauvegarde la vie de l'animal. C'est la première fois qu'est réalisée protection aussi remarquable, à

l'aide d'un produit chimiothérapique, contre l'agression expérimentale, toujours fatale, produite par un gaz de combat.

Malgré leurs nombreuses qualités, les antihistaminiques connus se montrent sans action sur les effets secrétoires de l'estomac; dans ce domaine le Phénergan s'est révélé également impuissant. L'inefficacité se retrouve pour les secrétions des glandes salivaires et pancréatiques. Cette défaillance des antihistaminiques dans le domaine des secrétions internes est, pour l'instant, inexplicable.

De cette étude expérimentale, il ressort que parmi les antihistaminiques connus, le 3277 se distingue :

par une activité antihistaminique à la fois plus efficace sur certains tests, et plus prolongée que celle des plus puissants antihistaminiques isolés jusqu'à présent (Néo-Antergan);

par une activité antianaphylactique cinq à dix fois plus intense que celle de ses prédécesseurs.

C) Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action des antihistaminiques est encore du domaine de l'hypothèse. Toutefois un certain nombre de données expérimentales ont pu être acquises, par divers auteurs, qui permettent de se faire une conception vraisemblable des processus intimes de l'action des antihistaminiques.

1. *Mécanisme de l'action antihistaminique*

Un fait est certain, c'est l'augmentation importante et constante de l'histamine sanguine après administration des antihistaminiques (Pellerat et Bovet).

Tout se passe comme si l'action de l'antihistaminique se traduisait par une libération de l'histamine des tissus, et par son passage dans le courant circulatoire.

Cette augmentation notable de l'histamine sanguine permet d'éliminer certains mécanismes d'action, dont on pouvait à priori discuter la possibilité. Il ne s'agit en particulier, ni d'une entrave à la production de l'histamine (Chambon, Pellerat), ni d'une activation de son élimination urinaire (Pellerat), ni d'un accroissement de sa destruction par l'histaminase. Tout se passe comme si les antihistaminiques, sans modifier la molécule d'histamine, l'empêchaient de se fixer sur les cellules sensibles ou " réceptrices" des organes "effecteurs", en prenant sa place sur celles-ci. Il s'agit d'un antagonisme de "compétition" (Bovet) vraiment spécifique, qui n'est ni neutralisation chimique, ni dualité d'action sur des organes différents et antagonistes. Il y aurait entre l'amine et l'antiamine un antagonisme analogue à celui qui caractérise l'action opposée de l'atropine et de l'acétylcholine (Halpern).

Il s'agit donc d'un "mécanisme pharmacodynamique" (Halpern), et comme l'écrit Bickel, d'une "médication strictement pathogénique, agissant sur la cause immédiate des accidents allergiques, mais n'exerçant aucune influence sur leur cause primitive réelle".

2. *Mécanisme de l'action antianaphylactique*

L'hypothèse actuellement admise, qui demande encore des expériences de confirmation, est que l'antihistaminique empêche, non pas tant les manifestations du conflit antigène-anticorps, que le conflit antigène-anticorps lui-même en agissant sur le complément (Halpern).

D) Posologie et voie d'administration

Les antihistaminiques de synthèse sont présentés dans le commerce sous deux formes :

En comprimés dosés à 0,05 gr. pour le Néo-Antergan, et à 0,025 pour le Phénergan ;

En solution aqueuse à 5 °/₀ en ampoule de 10 cc. pour le Néo-Antergan, et à 2,5 °/₀ en ampoule de 10 cc. pour le Phénergan.

La voie parentérale est la voie de choix, surtout parce que la plupart des animaux justiciables du traitement des antihistaminiques sont, en quelque sorte, des intolérants digestifs (Florio).

Chez le cheval, la voie veineuse doit être utilisée de préférence. En poussant l'injection avec une extrême lenteur, en marquant même des temps d'arrêt, aucun trouble n'apparaît aux doses thérapeutiques. Pourtant même avec des injections lentes, on peut, exceptionnellement, observer chez certains chevaux un peu d'agitation, même une légère titubation et surtout de la sudation (M. et J. Chavance). La marge de sécurité est cependant grande, et on peut injecter jusqu'à 2 gr. de Néo-Antergan sans danger réel (Florio).

Généralement la dose de 1 gr. de Néo-Antergan est, initialement, suffisante ; on peut cependant injecter 1,25 gr. dans les cas suraigüs où une correction brutales des décharges histaminiques s'impose.

Pour le Phénergan, Florio préconise des doses atteignant, à peu près, le tiers des doses prescrites pour le 2786 RP, ou exceptionnellement la moitié de ces doses.

Quant à la cadence des injections, Chavanche, pour le Néo-Antergan, recommandait 1 gr. toutes les 6 à 8 heures, puis dès qu'une amélioration se dessinait des doses régressives (0,80 gr. ; 0,50 gr.), espacées de 8 à 12 heures.

Pour le Phénergan, dont la durée d'action est plus prolongée, une dose de 0,30 gr. à 0,50 gr. toutes les 10 à 12 heures paraît recommandable.

Au demeurant, comme l'exprime Chavance "c'est le rôle du praticien de savoir modifier un traitement (doses, rythme des injections), selon les circonstances : ancienneté et gravité des cas, sensibilité des sujets...", et aussi exigences de la clientèle.

III. — ESSAIS THÉRAPEUTIQUES

De nos observations, nous n'avons retenu que les cas graves de myoglobinurie, dans lesquels les animaux étaient déjà atteints de troubles locomoteurs sérieux, laissant délibérément de côté les cas bénins où le repos amène la guérison en quelques heures.

Observation I

23 Novembre 1948. — Nous sommes appelé vers 18 heures chez M. G..., cultivateur à la P..., en Landivisiau, pour visiter un cheval "tombé fourbu".

Nous trouvons un cheval aubère, 4 ans, en bon état d'embonpoint, atteint d'une crise grave de myoglobinurie.

Commémoratifs. En allant chercher une charretée de fourrage, une demi-heure auparavant, le cheval s'est mis mis subitement à suer ; pensant à la "fourbure", le propriétaire dételle immédiatement son cheval et nous fait prévenir.

A notre arrivée, le cheval est couvert de sueurs, piétinant sur place et prenant appui surtout sur le postérieur droit (le postérieur gauche étant surtout atteint) ; par ailleurs, la respiration est dyspnéique, les muqueuses congestionnées, enfin les muscles de la croupe hypertrophiés dénotent une myosite aigüe.

Nous avons à peine le temps de lui injecter en intraveineuse deux ampoules de 10 cc. de Néo-Antergan, soit 1 gr. de produit pur, que nous voyons notre cheval se laisser tomber et en même temps la paralysie fait son apparition.

24 Novembre. — Nous retrouvons, vers 8 heures, notre cheval qui est toujours en décubitus. L'appétit est conservé, mais la respiration est un peu irrégulière, l'œil toujours fortement congestionné, et les muscles de la croupe durs.

Nous lui faisons une injection de 10 cc. de Néo-Antergan en intraveineuse, et conseillons au propriétaire de retourner son cheval plusieues fois par jour, pour éviter les plaies de décubitus.

Le soir, vers 18 heures, nous visitons à nouveau notre malade. L'allure générale est aussi satisfaisante que possible, les muscles de la croupe nous paraissent plus souples, mais toutes les tentatives de relever demeurent vaines. Nous conseillons au propriétaire d'attendre, et injectons à nouveau 10 cc. de Néo-Antergan dans la veine.

25 Novembre.— Au cours d'une visite faite vers 2 heures, nous trouvons notre cheval mangeant de bon appétit, la respiration est régulière, les muscles de la croupe ont presque repris leur souplesse première et leur volume normal.

Nous essayons de faire lever le cheval; après deux essais infructueux, aidé par deux hommes le soulevant par la queue, il se met debout; au bout d'un quart d'heure environ, il se laisse retomber un peu essoufflé.

Nous lui injectons 10 cc. de Néo-Antergan et conseillons d'installer un palan pour maintenir le cheval debout; la première séance serait d'environ un quart d'heure, et les suivantes chaque fois un peu plus longues.

27 Novembre. — Nous ne pouvons revoir le cheval avant le 27. Nous retrouvons notre animal debout. "Il est ainsi depuis ce matin", nous dit le propriétaire, et il est 11 heures environ, "et, nous fait-il remarquer, les sangles ne le soutiennent plus".

Nous faisons enlever l'appareil de soutien devenu inutile, et promenons l'animal dans son box; titubant encore un peu, il nous suit facilement. Nous prescrivons de légères promenades tous les jours.

30 Novembre. — Nous revoyons le cheval qui maintenant ne se ressent plus de sa crise de myoglobinurie, à part quelques plaies de décubitus assez étendues, qui guériront en trois semaines environ.

Observation II

11 Janvier 1949. — Nous sommes appelé vers 18 heures pour visiter une jument appartenant à M. C..., marchand de chevaux à Landivisiau, et "tombée fourbue".

Nous trouvons une jument alezane, 4 ans, en bon état d'entretien, couverte de sueurs, respiration dyspnéique, conjonctive fortement congestionnée ; elle est couchée dans sa stalle, ne pouvant se relever. Des traces de sang nous font penser qu'une saignée lui a été faite, ce que confirme le propriétaire, quelques instants plus tard, en nous apprenant qu'il a pratiqué une saignée de 7 litres environ.

Nous lui faisons une injection intraveineuse de 20 cc., soit 1 gr., de Néo-Antergan.

12 Janvier. — Nous revoyons la jument le matin vers 9 heures ; elle est debout et mange tranquillement son foin ; la respiration est calme, nulle trace de myosite. Le propriétaire nous apprend que la jument s'est relevée vers minuit, et quelques instants après émettait une urine noirâtre en quantité assez importante.

Nous faisons promener l'animal qui ne présente plus rien. Nous conseillons toutefois, au propriétaire, de laisser son animal au repos et de ne le rentrer chez lui — distant de deux kilomètres que le lendemain.

Observation III

27 Janvier 1949. — Vers 8 heures du matin, nous sommes appelé chez M. D..., cultivateur à K..., en Plouzévédé, pour visiter un cheval "fourbu".

Commémoratifs. "Ce matin, j'avais à peine fait 200 mètres, nous dit le propriétaire, que mon cheval qui, depuis deux jours n'a pas travaillé, s'est mis subitement à suer, et à traîner le postérieur gauche; j'ai dételé de suite et vous ai fait appeler".

Nous trouvons un cheval alezan, allant sur ses 3 ans, couvert de sueurs, en décubitus latéral, se débattant furieusement, avec relever impossible, et présentant une respiration dyspnéique, une conjonctive congestionnée et des muscles fessiers légèrement hypertrophiés.

Nous lui injectons de suite en intraveineuse 20 cc., soit 1 gr. de Néo-Antergan.

Vers 17 heures, nous revoyons notre animal. Celui-ci est debout et calme, la respiration est régulière, l'appétit bon, les muscles de la croupe ont repris leur aspect normal. Peu après midi, l'animal a émis une quantité abondante d'urine noirâtre.

Malgré l'état général satisfaisant, nous lui injectons 10 cc. de Néo-Antergan.

28 Janvier. — Nous revoyons l'animal un peu avant midi; il ne présente aucun signe de sa récente maladie. Tout en le considérant comme guéri, nous conseillons au propriétaire de le garder au repos pendant quelques jours.

Observation IV

24 Février 1949. — Vers 16 heures, nous sommes appelé pour visiter uue jument appartenant à M. M..., de P... en Saint-Vougay, et "tombée fourbue", à deux kilomètres de Berven.

Nous nous y rendons et trouvons une jument alezane, 4 ans, couchée sur le bord de la route, suant abondamment, en proie à de violentes coliques et dans l'impossibilité de se relever : paralysie.

Commémoratifs. Le propriétaire conduisait sa jument à l'étalon ; c'est environ à un kilomètre du bourg que la jument s'est mise subitement à suer et à marcher difficilement. Pensant à un début de "fourbure", le propriétaire voulut retourner chez lui ; hélas ! un kilomètre plus loin sa jument tombait pour ne plus se relever : paralysie.

Avant notre arrivée, un voisin avait pratiqué une saignée de 6 litres environ. Nous injectons immédiatement 20 cc., soit 1 gr. de Néo-Antergan en intraveineuse et, ne pouvant laisser la jument passer la nuit dehors en cette saison, nous conseillons au propriétaire de la transporter dans la ferme la plus proche, ce qu'il fit le soir même.

25 Février. — Nous visitons la jument vers 8 heures du matin ; elle est calme, mais dans l'impossibilité de se relever. Nous lui injectons 10 cc. de Néo-Antergan en intraveineuse.

Le soir, vers 18 heures, l'état étant stationnaire, nous lui injectons à nouveau 10 cc. dans la veine.

26 Février. — Nous revoyons la jument vers 8 heures du matin ; elle est plus essoufflée, son appétit est presque nul, de nombreuses plaies à la tête et aux hanches montrent qu'elle s'est débattue la nuit. Malgré tous ses efforts, elle ne peut se relever.

Nous lui injectons 10 cc. de Néo-Antergan, tout en prévenant le propriétaire que nous craignons le pire pour son animal.

Le soir, l'état général s'étant encore aggravé, nous dirigeons la jument vers la boucherie.

Nous n'avons pu en pratiquer l'autopsie.

Observation V

8 Mars 1949. — Nous sommes appelé, vers 15 heures, chez M. M..., à Landivisiau, pour visiter un cheval atteint de "coliques". N'étant pas à la maison, nous ne pouvons y aller que vers 16 heures.

Nous trouvons un cheval bai, 3 ans, récemment castré, couché dans son box, couvert de sueurs, et se débattant furieusement ; les muscles de la croupe sont hypertrophiés et durs : nous posons le diagnostic de myoglobinurie paroxystique. Par ailleurs, nous remarquons que des naseaux s'écoule un jetage muco-purulent en quantité assez importante.

Commémoratifs. Nous apprenons par le propriétaire que, rentrant de conduire une charretée de fumier, son cheval se mit à suer abondamment et cherchait à se coucher. Croyant avoir affaire à des coliques ordinaires, le propriétaire nous fait appeler et, en attendant notre arrivée, promène son cheval (ce qui dans le cas présent était la dernière chose à faire). Au bout de quelques minutes (1/2 heure environ, nous dit-il), voyant soudain son cheval fléchir sur ses membres postérieurs et se traîner difficilement, il pense à la "fourbure", et en hâte rentre son cheval dans son box ; l'animal s'y traîne, mais c'est pour tomber et ne plus se relever : paralysie.

Nous lui injectons dans la veine 20 cc., soit 1 gr. de Néo-Antergan, et faisons mettre une litière épaisse pour éviter les plaies de décubitus.

9 Mars. — Vers 8 heures, nous visitons l'animal. Il est toujours en décubitus, la respiration irrégulière, la conjonctive congestionnée, les muscles de la croupe sont hypertrophiés. Nous pratiquons à nouveau une injection de 10 cc. de Néo-Antergan.

Le soir, vers 19 heures, le cheval étant toujours le même, nous injectons encore 10 cc. de Néo-Antergan.

10 Mars. — Le matin, vers 9 heures, nous trouvons un cheval calme, mangeant avec appétit, mais toute tentative de relever demeure vaine : les deux postérieurs sont paralysés. Nous faisons 10 cc. de Néo-Antergan, mais laissons entendre au propriétaire que les chances de guérison sont minimes.

11 Mars. — Le cheval, ce matin, est plus essoufflé; l'aspect général est moins bon, le thermomètre marque 39° 4, l'auscultation du poumon révèle à droite (seul côté que nous pouvons ausculter, le cheval étant couché à gauche), quelques râles.

Craignant une complication pulmonaire qui, étant donné l'état général, serait sans issue, nous faisons diriger l'animal sur la boucherie.

A l'autopsie, nous avons relevé des lésions, surtout sur les muscles de l'arrière-train; ces muscles étaient tuméfiés, pâles, infiltrés de sérosité.

Observation VI

7 Mai 1949. — Vers 19 heures, nous sommes appelé chez M. G..., marchand de chevaux à Landivisiau. Nous trouvons un cheval alezan, 4 ans, atteint de "fourbure", comme dit le propriétaire, en fait présentant une crise grave myoglobinurie paroxystique avec paralysie.

Avant notre arrivée, le propriétaire avait fait une saignée de 5 à 6 litres, dès la saignée pratiquée, le cheval est tombé et depuis, malgré tous ses efforts, il ne peut se relever.

Nous faisons en intraveineuse 20 cc., soit 1 gr. de Néo-Antergan.

Vers 21 heures, nous revoyons l'animal. Celui-ci est debout, mangeant la paille de son ratelier; son poil est sec, la respiration est encore un peu irrégulière, mais la marche est aisée et ne dénote aucune gêne des postérieurs; tout laisse penser que le cheval est maintenant hors de danger.

Vers 23 heures, le propriétaire vient nous voir, tout affolé, nous disant que le cheval est retombé vers 22 heures, ne se relève plus et est atteint de violentes coliques. En effet, nous trouvons un cheval se débattant furieusement et couvert

de sueurs ; les muscles de la croupe sont "durs comme du caillou", la respiration est dyspnéique, l'œil fortement congestionné : aucun doute, l'animal vient d'avoir une seconde crise.

Ayant fait, 4 heures auparavant, du Néo-Antergan, nous conseillons au propriétaire d'attendre le matin avant de faire une nouvelle dose.

8 Mai. — Vers 6 heures du matin, nous revoyons le cheval. Celui-ci est toujours couché, mais il ne se débat plus, la conjonctive est toujours fortement congestionnée, les muscles fessiers durs.

Ayant lu, dans une des dernières Revues de Médecine de l'Ecole de Toulouse, une relation de M. Florio, agrégé de Médecine, qui mentionnait un nouvel antihistaminique de synthèse : le Phénergan, nous décidons de l'expérimenter.

Nous faisons donc en intraveineuse une injection de 10 cc. de Phénergan 2,50 °/₀. Par ailleurs, nous conseillons au propriétaire de retourner plusieurs fois par jour son cheval, pour éviter les plaies de décubitus.

Vers 18 heures, le cheval étant toujours le même, nous injectons à nouveau 10 cc. de Phénergan en intraveineuse.

9 Mai. — Nous avions dit au propriétaire de nous donner des nouvelles le matin ; n'ayant rien reçu, nous revoyons le cheval vers 11 h. 30.

L'animal est toujours sur la paille ; le propriétaire qui est allé à la foire, parlait d'aller chercher le boucher, aussi ne nous avait-il rien dit.

Le cheval est calme, sa respiration régulière, mais ce qui nous frappe surtout ce sont les muscles de la croupe qui ont retrouvé leur souplesse normale et leur volume primitif.

Nous frictionnons à l'aide d'un bouchon de paille les reins, retournons l'animal et effectuons la même manœuvre

sur les muscles opposés. Puis excitant le cheval de la voix et du fouet, nous essayons de le faire se lever ; à la première tentative il se met debout et, titubant encore, marche vers le ratelier plein de foin et se met à manger.

Nous avons revu le cheval depuis et, à part quelques plaies bénignes aux arcades sourcillières et aux angles des ischiums, il ne lui reste aucune séquelle de sa récente maladie.

Observation VII

27 Décembre 1949.— Nous sommes appelé vers 18 heures, pour visiter un cheval chez M. G..., marchand de chevaux à Landivisiau. Nous trouvons un cheval alezan, 2 ans et 1 2, en bon état d'entretien, pesant 500 kilog. environ ; l'animal est en sueurs, la respiration dyspnéique, les muqueuses cyanosées, les muscles fessiers légèrement hypertrophiés ; nous diagnostiquons crise d'hémoglobinurie. Nous réussissons à le mettre debout, mais il se recouche presque aussitôt.

Ayant, dans un récent cas de fourbure de parturition à la suite d'avortement, employé le Phénergan à la dose de 20 cc. d'une solution à 2,5 °/₀, soit 0 gr. 50 de produit pur, nous décidons d'injecter en intraveineuse la même dose en prenant les précautions d'usage : injection lente avec temps d'arrêt, L'animal supporte bien la dose, mais 1 4 d'heure environ après l'injection il dort profondément, ce qui a pour effet de faire disparaître les mouvements désordonnés. Nous quittons notre patient en prescrivant au propriétaire de mettre une litière épaisse.

28 Décembre 1949. — Le propriétaire nous apprend qu'à 22 heures, heure à laquelle il l'a quitté, le cheval dormait toujours.

Ce matin, l'animal est calme et mange tranquillement son foin ; bien que tout signe ait disparu, nous lui injectons 10 cc. de Phénergan et conseillons de le laisser au repos quelques jours.

Depuis nous n'avons pas revu le cheval, car le lendemain il était vendu et embarqué pour le Midi.

Observation VIII

18 Mars 1950. — Nous sommes appelé à 18 h. 30 pour un cheval chez M. B..., marchand de chevaux à Landivisiau.

L'animal est couché sur la cour, dans l'impossibilité de se relever ; la respiration est accélérée, l'hyperdrose manifeste, la conjonctive est cyanosée. Nous posons le diagnostic de myoglobinurie.

Commémoratifs. Le cheval n'était pas sorti depuis quatre jours et recevait une bonne nourriture. Castré trois quarts d'heure auparavant, l'animal avait été promené pour calmer les coliques dues à la castration par les casseaux. Rentrant au bout de ces trois quarts d'heure, le cheval avait une démarche un peu raide et était couvert de sueurs ; soudain en entrant dans la cour du marchand, il s'affaisse et ne peut se relever : paralysie.

Nous lui injectons en intraveineuse 20 cc. de Néo-Antergan, n'ayant pas de Phénergan sous la main, et conseillons au propriétaire de placer l'animal dans son box.

Vers 21 heures, nous revoyons l'animal ; il est calme, mais les muscles de la croupe sont maintenant durs et hypertrophiés.

19 Mars. — Le matin, à 7 heures, nous visitons notre malade ; il est calme, mais est toujours en décubitus. Les muqueuses sont toujours fortement cyanosées, et les muscles durs.

Nous lui injectons 15 cc. de Phénergan en intraveineuse, soit 0,37 gr. de produit pur. Il supporte le médicament sans inconvénient.

L'après-midi, le propriétaire nous apprend que son cheval est mort. A midi, il lui a donné un barbotage léger que le cheval a bien pris et, à son départ, l'animal paraissait aussi bien que possible. Entrant à l'écurie, vers deux heures, il trouve son cheval sans vie.

A l'autopsie, en plus des lésions classiques de la myoglobinurie : infiltration et tuméfaction des muscles fessiers et ischio-tibiaux, nous avons remarqué une congestion intense du poumon.

Observation IX

Mardi 18 Avril 1950. — Nous sommes appelé vers 21 heures chez M. L. G..., au R..., Landivisiau, pour visiter un cheval tombé "fourbu".

Nous trouvons un cheval, gris fer, 7 ans, pesant 600 kilog. environ, en très bon état d'entretien.

Commémoratifs. Vers 17 heures en revenant du travail, le cheval se met subitement à suer et son allure se ralentit; pensant à la "fourbure", car son cheval avait déjà eu au cours de l'hiver, deux attaques bénignes du même mal, le propriétaire ramène son cheval à la ferme, distante de 200 mètres, et pratique une saignée de 3 litres environ.

Le soir, l'état restant stationnaire, il nous fait appeler. Le cheval, à notre arrivée, est couché, mais se met debout sans trop de difficultés.

Une courte promenade nous montre, en effet, que le membre postérieur droit présente une flexion brusque de tous les rayons, comme dans la paralysie du nerf fémoral. Par ailleurs, l'état général est satisfaisant : aucune sueur, la respiration est normale, l'œil cependant est un peu congestionné.

Nous lui injectons en intraveineuse 0 gr. 25 de Phénergan, soit une ampoule de 10 cc. à 2,5 %.

Nous recommandons au propriétaire, de surveiller l'urine.

19 Avril. — Nous revoyons notre animal vers 9 heures, il est calme et l'appétit est bon ; le propriétaire nous apprend que, quelques minutes après notre départ, le cheval a émis une quantité assez abondante d'urine noire.

Ce matin la boiterie du postérieur droit est toujours aussi accusée. Aussi nous injectons à nouveau 0 gr. 25 de Phénergan dans la veine.

20 Avril. — A notre arrivée le matin, vers 9 heures, le propriétaire nous apprend que son cheval est guéri. En effet, la boiterie du postérieur droit a totalement disparue ; un mieux était apparu la veille dans l'après-midi, et depuis l'amélioration a été très rapide.

Considérant l'animal comme guéri, nous conseillons au propriétaire de le garder au repos encore quelques jours avant de le mettre au travail.

Observation X

26 Mai 1950. — Nous sommes appelé vers 20 heures, chez M. B..., marchand de chevaux, à Landivisiau, pour visiter une jument tombée "fourbue".

Nous trouvons une jument, alezane, 4 ans, 1 m. 52, pesant 450 kilog. environ, en très bon état d'embonpoint.

Elle est couverte de sueurs, la conjonctive est congestionnée, la respiration très accélérée, les naseaux ouverts ; par ailleurs, les muscles dorso-lombaires et de la cuisse sont hypertrophiés et durs. La jument ne reste pas en place, incessamment elle piétine : la chute paraît imminente.

Nous posons le diagnostic de crise grave de myoglobinurie.

Nous pratiquons une légére saignée, 4 litres environ, et injectons en intraveineuse 18 cc. de Phénergan à 0,25 °/₀, soit 0,45 gr. de produit pur.

Au bout d'un quart d'heure environ, la jument se couche : instantanément les mouvements désordonnés cessent, la respiration est plus calme, plus profonde, plus régulière : la jument se repose et somnole. Nous prescrivons de la laisser se reposer et de ne pas essayer de la faire lever.

27 Mai 1950. — Vers 9 heures, nous revoyons notre malade. Elle est debout, la respiration est calme, les muscles lombaires sont normaux.

Nous considérons la jument comme guérie, mais nous conseillons encore quelques jours de repos.

IV. CONCLUSIONS

I. Les analogies, tant symptomatiques qu'humorales existant entre la crise myoglobinurique et le choc histaminique, viennent à l'appui de l'hypothèse que *l'histamine pourrait jouer un rôle dans la génèse de cette affection du cheval.*

II. L'étude pharmacologique des antihistaminiques de synthèse montre que le 3277 ou *Phénergan,* dernier-né des antihistaminiques, présente une activité antihistaminique plus efficace et plus prolongée que celle du *Néo-Antergan,* et une activité antianaphylactique 5 à 6 fois plus intense.

III. Au point de vue posologie, des doses de 1 gr. de Néo-Antergan et 0 gr. 30 à 0 gr. 50 de Phénergan paraissent devoir être préconisées.

La voie intraveineuse sera de préférence utilisée; en prenant les précautions d'usage — injection lente et temps d'arrêt — aucun trouble n'apparaît aux doses prescrites.

IV. Dans le traitement de la myoglobinurie, les antihistaminiques de synthèse n'apportent certes pas la panacée qui, à tous les coups, entraîne la guérison, mais il n'en reste pas moins qu'ils nous ont permis des guérisons rapides, même dans des cas graves de paraplégie (obs. I et VI).

En résumé, tant que la cause exacte de la myoglobinurie ne sera pas connue, les antihistaminiques seront une arme non négligeable pour lutter contre cette décevante maladie.

BIBLIOGRAPHIE

Antechaud — Thèse Toulouse 1949.

Bickel G. — Histamine, histaminase et antihistaminiques de synthèse.

— — La médication antihistaminique en médecine interne. Rapport au Congrès Français de Médecine, 1947.

Chavance M. et J. Fourbure aigüe du cheval. Revue de Médecine Vétérinaire, Janvier 1947, p. 17 et Février, p. 59.

Chavance J. — Théorie histaminique de la fourbure aigüe du cheval, son traitement par les antihistaminiques de synthèse. Cahier de Médecine Vétérinaire, vol. XIV, n° 10, 11, 12, 1945.

Chavance J. — Fourbure aigüe du cheval. Revue de Médecine Vétérinaire, Janvier 1949, p. 26.

Desliens. — Mécanisme pathogénique de la fourbure. Essai de reproduction expérimentale de la fourbure à l'aide de l'histamine. Bull. Acad. Vét., 1946, p. 36; et Rev. Méd. Vét., 1947, p. 329.

Florio R. — Histamine et antihistaminiques de synthèse, Rev. Méd. Vét., 1946, p. 380.

— — Quelques considérations nouvelles sur les antihistaminiques de synthèse. Rev. Méd. Vét., 1949, p. 57.

Flamand J. — Les antihistaminiques de synthèse. Revue Médicale de la Suisse Romande, Avril 1949, n° 4.

Godfrain. — Médicaments nouveaux, Rev. Méd. Vét., 1946, p. 1.

Halpern. — Les antihistaminiques de synthèse. Essais de chimiothérapie des états allergiques. Arch. Int. Pharm. et Thérapie, 1942, vol. 68 n° 3, 4.

Lachaux M. — Les antihistaminiques de synthèse. Rev. Méd. de la Suisse Romande, Avril 1949, n° 4.

Moindrot R. — Contribution à l'étude d'un nouvel antihistaminique de synthèse : le 3277 RP. Thèse Méd., Lyon, 1948.

Pellerat J. — L'histamine et les antihistaminiques de synthèse en thérapeutique. Rev. Path. comp. et Hyg. gén. 1948, n° 601, p. 510.

Perrault M. et Vignalou J.— La place des antihistaminiques de synthèse en thérapeutique. Rev. Path. comp. et Hyg. gén. 1948, n° 601, p. 544.

Perrault M. — Etat actuel de la chimiothérapie par les antihistaminiques de synthèse. Ext. Prod. Pharm., n° 5, Mai 1947, p. 197, 205

Priouzeau. — Le problème de la myoglobinurie chez le cheval, Bull. Acad. Vét., 1942, p. 202.

X... — Les antihistaminiques de synthèse. Etat actuel de leurs applications en thérapeutique vétérinaire. Cah. Méd. Vét., XXIe année, vol. 18, n° 1, 2, 3, 1948.

Vu : *Le Professeur*
de l'Ecole Vétérinaire, rapporteur,
E. DARRASPEN

Vu : *Le Directeur de l'Ecole Vétérinaire*
P. PONS.

Vu : *Le Président de la Thèse,*
ROQUES

Vu : *Le Doyen,*
LEFEBVRE.

Vu et permis d'imprimer :
Toulouse, le 11 Mai 1950.
Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
DOTTIN.

TABLE DES MATIÈRES

Introduction 11

I. MYOGLOBINURIE ET HISTAMINE 13
A) Etude clinique de la myoglobinurie 13
B) Etiologie 14
1. Causes prédisposantes 15
2. Myoglobinurie et anaphylaxie 16
3. Histamine et choc histaminique 17
4. Déductions 19

II. LES ANTIHISTAMINIQUES DE SYNTHÈSE . 21
A) Constitution chimique 22
B) Propriétés pharmacodynamiques 22
1. Action antihistaminique 22
2. Action antianaphylactique 24
3. Effets pharmacodynamiques accessoires . . 26
C) Mécanisme d'action 28
D) Posologie et voie d'administration 29

III. ESSAIS THÉRAPEUTIQUES 31

IV. CONCLUSIONS 45

Bibliographie 47